

学位授与番号	医博乙第1100号
学位授与年月日	平成2年10月16日
氏名	村田明聰
学位論文題目	ラットを用いた実験的フェニルケトン尿症におけるカテコールアミン代謝 I. 母体フェニルアラニンおよびチロジン水酸化酵素欠損が仔の発育に及ぼす影響 II. 母性フェニルケトン尿症より出生した新生仔のカテコールアミン代謝と体温調節機構の成熟
論文審査委員	主査 教授 谷口 昂 副査 教授 竹田 亮 祐 教授 福田 龍 二

内容の要旨および審査の結果の要旨

フェニルケトン尿症（PKU）母体よりの出生児はヘテロ接合体であるにもかかわらず身体発育、知能発達に著しい遅れのみられることが知られており、妊娠母体の高フェニルアラニン（Phe）血症の影響と考えられるが、その機序については不明の点が多い。著者はラットにおける実験的PKUモデル作成の至適条件を検討のうえ、PKU妊娠ラットモデルからの出生仔の生後の発達、カテコールアミン代謝、体温調節機構の成熟の過程につき対称群と比較検討し以下の成績を得た。

1. 母体PKUモデル、すなわち、妊娠中の持続的高Phe血症の作成には妊娠2週から3週にかけてのPhe水酸化酵素阻害剤、L-parachloro-phenylalanineの腹腔内投与とPhe経口添加の併用がもっとも適していた。対照としてチロジン水酸化酵素阻害剤、α-methyl-paratyrosine処置群を加えたが、仔の発育全般にわたる影響は軽微であり、母体PKUモデルとしては不適当であった。
2. PKU母体よりの出生仔（母体PKU仔）の生下時体重は対照に比し劣り、生後3週でも有意に低かった。大脳、心臓などの重量も対照に比し低く、全般に互る発育の障害がみられた。
3. 母体PKU仔の体温は低い傾向にあり、肩甲間褐色脂肪組織も有意に少なかった。また、寒冷暴露時の熱産生も少なく、当該脂肪組織のノルエピネフリン含量は寒冷暴露により対照に比し有意に低下し、脳ドーパミン含量は増加した。これらの現象は、母性PKU仔においては体温調節機構の成熟遅延を暗示する。
4. しかし、開眼時期、驚愕反射の出現時期などを中心とする原始的な神経発達については、対照群との間に差はみられなかった。
5. 母体PKU仔ではカテコールアミン代謝の異常は広範に互り、大脳、副腎などのカテコールアミン、ことにノルエピネフリン含量には対照群に比し低値の傾向が見られ、ヒトの母体PKU児の脳におけるカテコールアミン含量の低下や尿中カテコールアミン代謝産物の減少などの報告を裏付ける成績であった。しかし、このような代謝系の成熟異常が知能障害の発生にどのようにかわるかは、今後に残された問題である。

以上、本論文はヒトPKU母体からの出生児にみられるさまざまな異常を、ラットの実験的母体PKUモデル、すなわち、妊娠中の高Phe血症の持続が胎仔期のみならず仔の生後の発育全般に互り影響をおよぼし、カテコールアミン代謝系、熱産生能などの正常な発達をも阻害するなどの成績をつうじて明らかにしたものであり、いわゆるmaternal PKU児の病態の一面を解明したものと評価された。